Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, v. 10, n. 1, 2023.

Trabalho apresentado no XLII CNMAC, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Bonito - MS, 2023

Técnica de Estimação de Parâmetros Aplicada à Modelagem Matemática do Câncer Cervical

Letícia Fernanda Alves [1]
IMECC/UNICAMP, Campinas, SP
Diego Samuel Rodrigues [2]
FT/UNICAMP, Limeira, SP
Fernando Luiz Pio dos Santos [3]
IBB/UNESP, Botucatu, SP

O câncer é uma das doenças mais prevalentes na população mundial, com o câncer cervical sendo um dos tipos mais comuns no público feminino. A infecção pelo papilomavírus humano (HPV), especialmente os tipos 16 e 18, é um fator de risco importante para esse tipo de câncer, que pode surgir vários anos após a infecção pelo vírus. A realização de exames de rotina e o acesso a tratamentos adequados aumentam as chances de cura contra o câncer, o que infelizmente não é observado com tanta frequência em países menos desenvolvidos, os mesmos que registram maiores números de casos e mortes relacionados à doença [1, 2].

A modelagem matemática, através de equações diferenciais ordinárias, é uma ferramenta útil para estudar a evolução tumoral e encontrar o tratamento mais eficaz em diferentes cenários. Para este trabalho, foi escolhido o modelo de Gompertz, descrito pela equação diferencial ordinária seguinte [3]:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{\mu_g} \ln\left[\frac{\ln(\theta_g/V_0)}{\ln(\theta_g/2V_0)}\right] V \ln\left(\frac{\theta_g}{V}\right), \tag{1}$$

em que V é o volume do tumor, em mm^3, em função do tempo $t \geq 0$, V_0 é o tamanho inicial do tumor no tempo $t = 0$, μ_g o tempo de duplicação do tumor, em dias, e θ_g é o tamanho máximo tumoral, em mm^3 [3].

A solução numérica foi calculada por meio do Método de Euler explícito, conforme a equação (2) [4].Verificou-se que os resultados obtidos com este método são muito próximos da solução exata.

$$V_{n+1} = V_n + \Delta t \left[\frac{1}{\mu_g} \ln\left[\frac{\ln(\theta_g/V_0)}{(\theta_g/2V_0)}\right] V_n \ln\left(\frac{\theta_g}{V_n}\right)\right], \tag{2}$$

em que $\Delta t = 1$ é o passo escolhido para estabelecer uma correspondência entre os valores dos volumes calculados através do modelo de Gompertz e os dados reais coletados em tempo discreto.

O modelo de Gompertz é composto por dois parâmetros: o tempo de duplicação do tumor e o tamanho máximo tumoral. Esses parâmetros foram estimados com base em dados reais de volumes tumorais observados em camundongos, obtidos a partir do trabalho de Loizides *et. al.* [3], e utilizando o modelo matemático de Gompertz. Para aplicar a técnica de estimação de parâmetros, utilizou-se o programa Octave 5.2.0, para a função custo foi considerado o problema de mínimos quadrados e para a rotina de minimização empregou-se o pacote *fminsearchbnd*, que se baseia no

[1] l245558@dac.unicamp.br
[2] diego.rodrigues@ft.unicamp.br
[3] fernando.pio@unesp.br

algoritmo Nelder & Mead Simplex [5, 6]. Foi utilizado o coeficiente de determinação para avaliar a precisão da aproximação entre o modelo matemático e os dados reais [7].

A estimação de parâmetros foi realizada com base em dados de três tumores disponíveis no trabalho de Loizides *et. al.* [3]. Inicialmente, foram estimados μ_g e θ_g considerando todo o conjunto de dados dos volumes tumorais medidos e os resultados revelaram que o Tumor 3 apresentou um desenvolvimento mais acelerado em comparação aos outros dois. O tempo de duplicação tumoral dos Tumores 1 e 2 foi de $7,52$ dias e $7,72$ dias, respectivamente, enquanto que o Tumor 3 obteve um valor de $\mu_g = 2,95$ dias. O segundo parâmetro estimado, θ_g, corroborou com os valores obtidos para o primeiro, indicando que o Tumor 3 poderia atingir tamanho máximo tumoral maior que para os Tumores 1 e 2 no mesmo intervalo de tempo. Especificamente, os valores estimados de θ_g foram de $35,14$ mm^3 para o Tumor 1, $60,02$ mm^3 para o Tumor 2 e $534,10$ mm^3 para o Tumor 3.

Os resultados obtidos para os coeficientes de determinação foram $0,39$, $0,49$ e $0,20$ para cada um dos tumores, respectivamente. Esses valores indicam que o modelo foi capaz de explicar 39%, 49% e 20% dos dados de cada tumor. De maneira geral, o modelo de Gompertz se ajustou bem aos dados no início do crescimento tumoral, até cerca do dia 40, e sua região de saturação atingiu a média das oscilações dos volumes que ocorrem após esse dia.

Com base nessa observação, foi testada a estimação dos parâmetros para diferentes quantidades de pontos dos conjuntos de dados, incluindo apenas a região de crescimento ou também alguns pontos em que ocorreram oscilações mais abruptas. Foi observado que as melhores aproximações foram obtidas quando considerou-se apenas os dados de crescimento, sem levar em conta as oscilações bruscas dos volumes tumorais. Os valores mais altos do coeficiente de determinação para cada tumor foram obtidos com diferentes subconjuntos testados, sendo $0,93$ para o Tumor 1, $0,89$ para o Tumor 2 e $0,93$ para o Tumor 3.

O coeficiente de determinação mostrou que o modelo de Gompertz foi capaz de explicar razoavelmente os dados disponíveis, levando em conta as limitações do modelo e as informações disponíveis. Além disso, os valores estimados para os parâmetros μ_g e θ_g foram capazes de explicar o crescimento tumoral de cada tumor analisado.

Referências

[1] World Health Organization. **Cancer**. Online. Acessado em 13/03/2023, `https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer`. 2021.

[2] World Health Organization. **Cervical Cancer**. Online. Acessado em 22/03/2023, `https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer`. 2022.

[3] C. Loizides *et. al.* "Model-Based Tumor Growth Dynamics and Therapy Response in a Mouse Model of *De Novo* Carcinogenesis". Em: **PLoS ONE** 10.12 (2015). Acessado em 10/04/2020, `https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0143840`, p. 18. DOI: `10.1371/journal.pone.0143840`.

[4] S. Arenales e A Darezzo. **Cáculo Numérico. Aprendizagem com Apoio de Software**. 1a ed. São Paulo: Cengage, 2008. 376 pp. ISBN: 8522106029.

[5] A. S. Benedito e F. L. P Santos. "A Novel Technique to Estimate Biological Parameters in an Epidemiology Problem". Em: **Springer** (2017), pp. 112–122. DOI: `10.1007/978-3-319-59153-7\_10`.

[6] J. A. Nelder e R. Mead. "A Simplex Method for Function Minimization". Em: **The Computer Journal** 7.4 (1965), pp. 308–313. ISSN: 0010-4620. DOI: `10.1093/comjnl/7.4.308`.

[7] D. C. Montgomery e G. C Runger. **Applied Statistics and Probability for Engineers**. 3a ed. New York: John Wiley & Sons, 2002. 720 pp. ISBN: 0471204544.

